

УДК: 616-001-008.6-085:615.356

ГАЗОВИЙ СКЛАД КРОВІ НА МОДЕЛІ СИНДРОМУ ЕНДОГЕННІ ІНТОКСИКАЦІЇ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ КОРВІТИНУ

В.Д. Лук'янчук, д.мед.н., І.І. Гаврилов, Н.В. Рисухіна, к.мед.н.

ДЗ "Луганський державний медичний університет", кафедра фармакології, м. Луганськ

РЕЗЮМЕ. Стаття присвячена вивченню впливу біофлавоноїдного препарату корвітину на стан кисневого гомеостазу та кислотно-лужної рівноваги (КЛР) у крові щурів на моделі посттравматичного ендотоксикозу, що формується за умов синдрому тривалого здавлювання (СТЗ). Доведено, що корвітин володіє здатністю корегувати основні параметри КЛР, зокрема рН, рО₂, рСО₂ та гідрокарбонатний буфер. Виявлена фармако-терапевтична ефективність корвітину є велими важливою з огляду на покращення перебігу ендотоксикозу у посткомпресійному періоді СТЗ та зниження летальності за цих умов.

Ключові слова: ендотоксикоз, синдром тривалого здавлювання, корвітин, лікування.

РЕЗЮМЕ. Статья посвящена влиянию биофлавоноидного препарата корвитин на состояние кислородного гомеостаза и кислотно-основного равновесия (КОР) в крови крыс на модели посттравматического эндотоксикоза, который развивается в условиях синдрома длительного сдавливания (СДС). Доказано, что корвитин обладает способностью корректировать основные параметры КОР, в частности рН, рО₂, рСО₂ и гидрокарбонатный буфер. Установленная фармако-терапевтическая эффективность корвитина является особенно важной с точки зрения улучшения течения эндотоксикоза в посткомпрессионном периоде СДС и снижения летальности в этих условиях.

Ключевые слова: эндотоксикоз, синдром длительного сдавливания, корвитин, лечение.

SUMMARY. The article is devoted to the study of influence of bioflavonoid drug corvitiunum on state of oxygen homeostasis and acid-base balance in rats' blood on the model of posttraumatic endotoxycosis, which is formed in conditions of crush-syndrome. It is well-proven that corvitiunum has an ability to maintain main parameters of acid-base balance, particularly рН, рО₂, рСО₂ and hydrocarbonate buffer. Taking into consideration improvement of course of endotoxycosis in postcompression period of crush-syndrome and decline of lethality, proven pharmacotherapeutic efficiency of corvitiunum is especially significant. **Key words:** endotoxycosis, crush-syndrome, corvitiunum, treatment.

В останні десятиріччя в Україні, як і в усьому світі, спостерігається тенденція щодо зростання кількості надзвичайних ситуацій (природних, техногенних та ін. катастроф), що супроводжуються значною кількістю людських жертв. У великому промисловому регіоні Донбасі найбільше занепокоєння викликає збільшення кількості техногенних, комплексних катастроф, що нерідко трапляються у вітчизняній вугільній промисловості. Синдром тривалого здавлювання (СТЗ) є важкою патологією і, як правило, зустрічається масово при завалах у шахтах, вибухах на підприємствах важкої промисловості та у сейсмонезбезпечних районах [1, 2].

Науковий аналіз експериментально-клінічного досвіду щодо лікування СТЗ дозволяє виділити в його патогенезі найбільш важливі ланки з точки зору необхідності фармакокорекції, які тою або іншою мірою властиві будь-якій механічній травмі — нейрорефлекторній і нейрогуморальній. Це обумовлено больовим впливом механічної травми на організм. Щодо ендотоксичної ланки, вона пов'язана з надходженням до кровообігу продуктів розпаду травмованих тканин, їхнім накопиченням в організмі внаслідок порушення функцій ряду органів і систем, а також з плазматратою в ділянці травмованих тканин [3, 4].

Враховуючи багатогранність патогенезу СТЗ, увагу спеціалістів привертають препарати

із широким спектром фармакологічної дії, які потенційно були б здатні корегувати відповідні ланки патогенезу даного невідкладного стану, відповідно зменшуючи летальність серед постраждалих, головним чином внаслідок ендотоксемії, що розвивається на тлі СТЗ. З огляду на існуючі відомості щодо фармакологічних властивостей таким вимогам, на нашу думку, відповідає корвітин, що є водорозчинною формою біофлавоноїдного препарату — кверцетину.

Мета роботи. Вивчення впливу корвітину на стан кисневого гомеостазу та кислотно-лужної рівноваги (КЛР) у крові щурів на моделі ендотоксикозу, що формується за умов СТЗ.

Матеріали і методи дослідження. Досліди проведені на 42 статевозрілих білих безпородних щурах обох статей масою 180-220 г. відповідно до методичних рекомендацій ДП "Державний експертний центр МОЗ України" [5]. Щурів поділили на 4 групи: інтактну групу з 6 тварин, контрольну (СТЗ), дослідну (СТЗ + корвітин) та референтну групи (СТЗ + тіотриазолін) по 12 тварин (6 тварин на кожний термін дослідження). Експериментальною моделлю синдрому ендогенної інтоксикації слугував патологічний процес, що розвивався у тварин внаслідок 5-и годинного здавлювання м'яких тканин задніх кінцівок у спеціальному пристрої з манометричним контролем тиску (15 кг/см²), сконструйованому на кафедрі фар-

макології ДЗ "Луганський державний медичний університет" [6]. Тваринам дослідної групи внутрішньоочередово вводили 2% водний розчин корвітину (виробництва ЗАТ НВЦ "Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод") у дозі 200 мг/кг безпосередньо перед декомпресією та в цій же дозі через 8 годин у посткомпресійному періоді. Контрольні тварини в такому ж дозовому режимі отримували еквівалентний об'єм 0,9% NaCl. Препаратом порівняння слугував тіотріазолін (АТ "Галичфарм", Україна), який щурам вводили у встановленому раніше режимі дозування 117,4 мг/кг за 30 хвилин до декомпресії та через 6 годин після неї [6].

З метою визначення стану КЛР у щурів гепаринізованим шприцем забирали венозну кров із стегнової вени через 9 та 24 години після моделювання патології. Вимірювання проводили за допомогою цифрового аналізатора електролітів та газів крові ОРТИ ССА (виробництва ОРТИ Medical Osmetch, США). Визначали наступні показники: рН-негативний логарифм іонів водню; pCO_2 — парціальний тиск вуглекислого газу; pO_2 — парціальний тиск кисню; tCO_2 — загальна концентрація вуглекислого газу; HCO_3 — концентрація карбонат-іону (фактичний); cH^+ — концентрація іонів водню; SO_2 — насичення крові киснем (сатурація); SO_2c — відсоток насичення киснем доступного гемоглобіну (при нормі P_{50}); $P50c$ — парціальний тиск кисню при половинній насиченості гемоглобіну киснем; tHb — концентрація загального гемоглобіну в крові.

Отримані в експерименті дані статистично обробляли за допомогою t — критерію Стьюдента [7].

Результати дослідження та їх обговорення

Отримані експериментальні дані щодо динаміки змін параметрів КЛР у крові щурів за умов ендотоксикозу посттравматичного генезу та фармакокорекції корвітином представлені у таблиці 1. Встановлено, що при моделюванні ендотоксемії вже за 9 год після декомпресії спостерігається достовірна ($P < 0,05$) зміна показника рН з інтактними тваринами. Характерно, що і через добу після відтворення синдрому ендогенної інтоксикації рН збільшився до 7,51 і залишався вірогідно вищим ($P < 0,01$) відносно значень у інтактній групі. Відомо, що при величинах рН крові вище 7,44 є підстави говорити про алкалоз [8, 9]. Що ж стосується моделюємих у нашій роботі умов, то такий рівень рН є наслідком тахіпноє як реакція на біль.

За умов застосування корвітину, хоча і знижуються прояви алкалозу за абсолютними значеннями, проте різниця не є вірогідною ($P > 0,05$) у порівнянні з контрольною серією. При цьому слід зазначити, що фармакологічна корекція такого надчутливого показника крові

як рН за таких екстремальних умов навіть на одну соту може мати велике прогностичне значення. Разом з тим, варто пам'ятати, що згідно з даними [9], одних лише значень рН недостатньо для комплексної оцінки порушень кислотно-лужного стану. Власне, це і слугувало підґрунтям подальшого аналізу й інших параметрів кисневого профілю щурів в умовах експерименту, що моделюється.

Так, аналіз показника парціального тиску вуглекислого газу (pCO_2) в крові через 9 год після декомпресії (контроль), що зображено на рис. 1, зменшився на 30,7 % і до кінця доби залишався на 16,7 % нижчим, ніж у інтактних тварин. Порівняльна оцінка рН і pCO_2 дозволяє зробити висновок щодо характеру встановлених порушень: респіраторного або метаболічного походження. Однак, кількісні зміни значень pCO_2 і рН саме в протилежних напрямках вказують, як відомо, на респіраторне походження гіпоксемії. Отже, виявлений алкалоз за умов ендотоксикозу має респіраторний характер та насправді є компенсаторною реакцією на метаболічний ацидоз, що розвивається у посткомпресійному періоді СТЗ.

Важливо наголосити про напругу кисню крові (pO_2), що повторює тенденцію зрушень показників рН за умов, що досліджуються (див. рис. 1). На 9-у год у контрольних тварин напруга кисню ще не мала вірогідних відмінностей із "здоровими" тваринами, але на 24-у год показник pO_2 підвищився на 18,2 %, що вказує на зменшення поглинання кисню тканинами та, як наслідок, тканинну форму гіпоксії. А, як відомо, рівень pO_2 з певними допущеннями характеризує рівень тканинного pO_2 і свідчить про наявність вираженої тканинної гіпоксії.

За умов же застосування корвітину при ендотоксемії на тлі СТЗ показники pCO_2 та pO_2 змінюються у протилежних напрямках. Цю обставину слід розцінювати як здатність корвітину підвищувати утилізацію кисню тканинами, нівелюючи, таким чином, гіпоксію, на що вказує зменшення pO_2 на 24-у год дослідження без вірогідних відмінностей з інтактною групою ($P > 0,05$), та водночас стабілізує pCO_2 на рівні здорових тварин у цей же період експерименту ($P > 0,05$). Це, безумовно, свідчить про реалізацію корвітином протигіпоксичних властивостей, компенсуючи таким шляхом метаболічний ацидоз на тлі СТЗ.

Аналізуючи у порівняльному аспекті протекторну дію корвітину та тіотріазоліну за рівнями рН, pCO_2 та pO_2 , можна дійти висновку, що досліджуваний препарат перевершує референтний за здатністю стабілізувати КЛР, що оцінювалася за даними параметрами у венозній крові щурів із ендотоксикозом посттравматичного генезу ($P < 0,01-0,05$).

Вплив корвітину на динаміку змін параметрів кислотно-лужної рівноваги у щурів із синдромом ендогенної інтоксикації ($M \pm m$) (n=6)

Показник	Строки дослідження	Група тварин			
		Інтактна	Контрольна	Дослідна	Референтна
рН (од. рН)	9 год	7,42±0,01	7,50±0,02 P ₁ <0,05	7,48±0,01 P ₁ <0,01 P ₂ >0,05 P ₃ <0,01	7,53±0,008 P ₁ <0,001 P ₂ <0,05
	24 год		7,51±0,02 P ₁ <0,01	7,48±0,01 P ₁ <0,01 P ₂ >0,05 P ₃ >0,05	7,45±0,01 P ₁ >0,05 P ₂ <0,05
HCO ₃ ⁻ (ммоль/л)	9 год	27,79±0,99	23,52±1,53 P ₁ <0,05м	28,87±1,22 P ₁ <0,05 P ₂ <0,01 P ₃ >0,05	27,17±1,23 P ₁ >0,05 P ₂ >0,05
	24 год		28,40±0,95 P ₁ >0,05	33,60±0,51 P ₁ <0,001 P ₂ <0,001 P ₃ <0,05	26,30±2,27 P ₁ >0,05 P ₂ >0,05
tCO ₂ (ммоль/л)	9 год	29,12±1,06	24,45±1,54 P ₁ >0,05	30,12±1,25 P ₁ <0,05 P ₂ <0,05 P ₃ >0,05	28,15±1,27 P ₁ >0,05 P ₂ >0,05
	24 год		29,52±0,95 P ₁ <0,05	34,98±0,51 P ₁ <0,01 P ₂ <0,01 P ₃ <0,05	27,52±2,33 P ₁ >0,05 P ₂ >0,05
сН ⁺ (ммоль/л)	9 год	38,07±1,11	32,15±1,85 P ₁ >0,05	33,18±0,77 P ₁ <0,01 P ₂ >0,05 P ₃ <0,01	29,55±0,55 P ₁ <0,001 P ₂ >0,05
	24 год		31,08±1,41 P ₁ <0,01	32,75±0,48 P ₁ <0,01 P ₂ <0,05 P ₃ >0,05	35,55±1,32 P ₁ >0,05 P ₂ <0,05

Примітки: P₁ – вірогідно у порівнянні з інтактними тваринами; P₂ – вірогідно у порівнянні з контролем; P₃ – вірогідно у порівнянні з референтними тваринами.

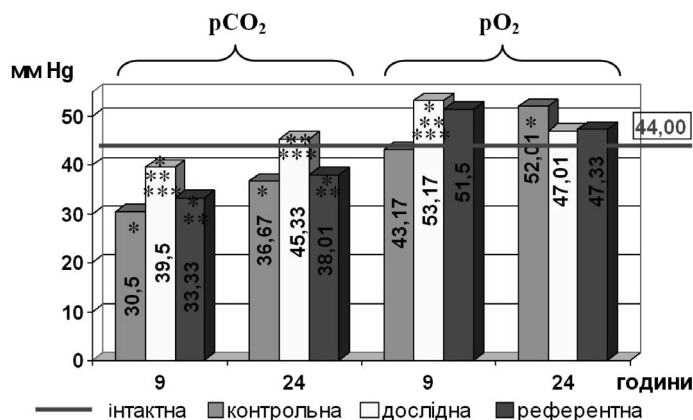


Рис. 1. Вплив корвітину на парціальний тиск двооксиду вуглецю (pCO₂) та кисню (pO₂) у венозній крові щурів за умов ендотоксикозу на фоні СТЗ (n=6).

Примітки:
 1. * – P<0,05 вірогідно у порівнянні з інтактною серією;
 2. ** – P<0,05 вірогідно у порівнянні з контрольною групою;
 3. *** – P<0,05 вірогідно у порівнянні з референтною групою.

Відомо, що нирки беруть участь у підтримці постійності концентрації H^+ у крові, екскретуючи кислі продукти обміну, а також регулюють концентрацію іонів H^+ та HCO_3^- в плазмі завдяки їх секреції та реабсорбції.

І якщо роль легенів у регуляції КЛР полягає у виведенні CO_2 , то нирки відповідальні за секрецію HCO_3^- , який, власне кажучи, і є головним нирковим компонентом регуляції КЛР. При цьому діагностична значимість концентрації двооксиду вуглецю (tCO_2) співпадає з такою HCO_3^- , зміни концентрацій яких прямопропорційні та за умов метаболічного ацидозу мають знижуватися [8-10], що саме і спостерігається у тварин із ендогенною інтоксикацією (контроль). Це повною мірою відповідає зареєстрованій нами картині (див. табл. 1), коли tCO_2 та концентрація HCO_3^- у контрольній серії на 9-й годині близько 16 % нижче, ніж у інтактних тварин, що правда не маючи відмінностей у більш пізній термін (24 год).

За умов же лікувально-профілактичного введення корвітину рівень CO_2 у середньому на 20,6 % вищий, ніж у контрольних тварин. Абсолютно аналогічним чином (у середньому на 20,3 %) корвітин знижує рівень HCO_3^- у венозній крові тварин за умов експерименту, що досліджувались. Скоріш за все, це пов'язано з більш активним зв'язуванням CO_2 з гемоглобіном та утворенням карбоксигемоглобіну на фоні введення корвітину, що у підсумку призводить до більш ефективного функціонування механізмів компенсації метаболічного ацидозу за умов ендогенної інтоксикації.

Таке наше твердження базується на тому факті, що гази венозної крові відображають КЛР на рівні тканин та формують уявлення про тканинний метаболізм та інтенсивність циркуляції крові. Отже, на нашу думку, встановлений факт свідчить про збереження мікроциркуляції у тканинах при застосуванні корвітину, що пов'язано із його протигіпоксичними властивостями, які забезпечують зв'язування CO_2 із гемоглобіном і виведення карбоксигемоглобіну, що утворився. Крім цього, не виключена наявність у біофлавоноїдів і кверцетину, зокрема, здатність індукувати цитохром р-450, підсилюючи таким чином природну систему детоксикації, що є вельми важливим при синдромі ендогенної інтоксикації. І нарешті, не можна не рахуватися із здатністю біофлавоноїдних препаратів, а значить і корвітину, реалізувати ангіопротекторний ефект.

Як ми вже зазначали, інтегральним показником КЛР вважають величину рН, що є негативним десятинним логарифмом молярної концентрації іонів водню (cH^+) в біологічному середовищі. Тобто $\text{pH} = -\log [\text{H}^+]$. Чим більше

концентрація H^+ в біологічному середовищі, тим менше величина рН, і навпаки. Отже, проаналізували cH^+ за умов експерименту, що моделюється.

Встановлено, що при посттравматичному ендотоксикозі концентрація H^+ знижується на 15,5 % та 18,3 % на 9-у та 24-у год, відповідно. Саме така динаміка є характерною для метаболічного ацидозу за умов СТЗ. У той же час, корвітин підвищує cH^+ відносно контрольних тварин, але на 24-у год дослідження цей показник не має вірогідних відмінностей з інтактною групою.

Досить значимим та інформативним у плані оцінки ефективності фармакотерапії за умов різних екстремальних станів є процент насичення крові киснем (SO_2), який є процентним співвідношенням кількості кисню, що реально зв'язаний із гемоглобіном, до кисневої ємності крові [8-10]. Тобто, SO_2 — це відношення оксигемоглобіну до загальної кількості гемоглобіну крові, а отже, цей параметр характеризує ступінь доставки та засвоєння кисню тканинам у нормі та за умов ендотоксемії.

Експериментально доведено (див. табл. 2), що у контрольній групі має місце підвищення SO_2 на 12,7 % і 17 % на 9-у та 24-у год досліді, відповідно. Це свідчить про зрушення кривої дисоціації оксигемоглобіну вліво при ендотоксикозі, тобто вказує на погіршення деоксигенації гемоглобіну в тканинах.

Застосування ж корвітину на фоні ендотоксемії підвищує засвоєння кисню тканинами, про що свідчить зниження SO_2 , рівень якого впродовж дослідження не має вірогідних відмінностей із інтактними тваринами ($P > 0,05$). Більше того, із введенням корвітину не зареєстровано порушень зв'язування кисню з гемоглобіном, що оцінювали за відсотком насиченості венозної крові киснем (SO_2c), який являє собою насиченість гемоглобіну оксигеном при нормі P_{50} . Також і за значеннями обох проаналізованих показників, що вказують на утилізацію кисню тканинами, не має вірогідних відмінностей між даними, що зареєстровані при застосуванні як корвітину (дослід), так і тіотріазоліну (референт).

Такі незначні зміни SO_2c та SO_2 за умов посттравматичного ендотоксикозу вказують на високу реактивність усіх компонентів мікрогемодинамічного русла навіть у шурів з ендотоксикозом, але без лікування. При цьому при ендотоксемії важливим механізмом компенсації дефіциту кисню є висока киснева ємність крові, яка досягається за рахунок гемоконцентрації, що розвивається внаслідок плазматрирати — одного із головних, як вище відзначалось, компонентів патогенезу СТЗ.

Вплив корвітину на динаміку окремих параметрів кислотно-лужної рівноваги у щурів із ендотоксикозом (M±m) (n=6)

Показник	Строки дослідження	Група тварин			
		Інтактна	Контрольна	Дослідна	Референтна
SO ₂ (%)	18 год	81,33±5,42	73,67±3,89 P ₁ >0,05	88,50±1,06 P ₁ >0,05 P ₂ >0,05 P ₃ <0,01	80,00±3,18 P ₁ >0,05 P ₂ >0,05
	42 год		82,60±2,27 P ₁ >0,05	83,50±0,27 P ₁ >0,05 P ₂ <0,01 P ₃ >0,05	84,00±4,24 P ₁ >0,05 P ₁ >0,05
SO _{2c} (%)	18 год	89,40±3,32	81,00±0,78 P ₁ >0,05	91,83±5,52 P ₁ >0,05 P ₂ >0,05 P ₃ >0,05	88,67±1,52 P ₁ >0,05 P ₂ >0,05
	42 год		86,67±2,65 P ₁ >0,05	83,67±0,27 P ₁ >0,05 P ₂ >0,05 P ₃ >0,05	84,00±4,28 P ₁ >0,05 P ₂ >0,05
tHb (ммоль/л)	18 год	9,87±0,19	9,85±0,03 P ₁ >0,05	9,37±0,70 P ₁ >0,05 P ₂ >0,05 P ₃ >0,05	9,50±0,23 P ₁ >0,05 P ₂ >0,05
	42 год		9,14±0,19 P ₁ <0,05	9,72±0,04 P ₁ >0,05 P ₂ <0,05 P ₃ >0,05	9,35±0,39 P ₁ >0,05 P ₂ >0,05
P50c (мм Hg)	9 год	29,53±0,39	28,54±0,78 P ₁ <0,05	31,18±0,03 P ₁ <0,01 P ₂ <0,01 P ₃ >0,05	29,27±0,89 P ₁ >0,05 P ₂ >0,05
	24 год		29,80±0,01 P ₁ >0,05	31,55±0,11 P ₁ <0,001 P ₂ <0,001 P ₃ >0,05	31,40±0,14 P ₁ <0,01 P ₂ <0,001

Примітка. див. табл. 1.

Отже, концентрація загального гемоглобіну в крові (tHb) може слугувати підтвердженням висловленої думки. Адже цей параметр не має істотних коливань в усіх досліджуваних групах тварин, що вказує на велику значимість компенсаторно-приспосувальних реакцій щодо корекції доставки кисню до тканин за умов киснедефіцитних станів. Також при ендотоксемії, що виникає на тлі СТЗ, не змінюється й афінитет гемоглобіну до кисню. Про це свідчать величини P50c — парціального тиску кисню при половинній насиченості ним гемоглобіну, які є майже однаковими за абсо-

лютними значеннями в усіх групах тварин.

Така модифікація корвітином параметрів, що характеризують доставку кисню до тканин та їх здатність до утилізації кисню, може бути пояснена з огляду на той факт, що у відповідь на гіпоксію відбувається компенсаторне збільшення діаметрів капілярів та їх кількості, що пов'язано із підвищенням перфузійного тиску та кровообігу, які призводять до розкриття резервних капілярів, покращуючи таким чином доставку O₂ за умов гіпоксії [11].

Таким чином, синдром ендогенної інтоксикації, що формується на тлі тривалого

здавлювання м'яких тканин, є патологічним станом, який характеризується змінами регіонарного кровообігу та мікрогемодинаміки у пошкоджених та непошкоджених тканинах. Це неминуче негативно відображається на засвоєнні кисню тканинами та кислотно-лужному стані. Експериментально доведена здатність біофлавоноїдного препарату корвітин суттєвим чином корегувати основні параметри КЛР, що можна віднести до протигіпоксичних властивостей препарату, а також, на нашу думку, пояснити пригніченням активації агрегації тромбоцитів та процесів тромбогене-

зу. Більше того, здатність корвітину пригнічувати продукцію цитокінів — інтерлейкінів ІЛ-1 β та ІЛ-8 може зіграти вирішальну роль у захисті нирок, які неминуче пошкоджуються при формуванні синдрому системної запальної відповіді за умов ендотоксемії, що підтримує таким чином гідрокарбонатний буфер. Виявлена фармакотерапевтична ефективність корвітину є вельми важливою з огляду на покращення перебігу ендотоксикозу у посткомпресійному періоді СТЗ та зниження летальності за цих умов.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ефремов А.В. Лимфология экстремальных состояний / А.В. Ефремов, А.Р. Антонов, Ю.В. Начаров / М.: Триад-Х, 2005. 248 с.
2. Лукьянова Е.С. Особенности системы микросомального окисления при синдроме длительного сдавления в эксперименте / Е.С. Лукьянова, Д.Б. Кузьменко, А.В. Ефремов // Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. — 2011. — Т. 31. № 3. — С. 68 — 72.
3. Бадинов О. В. Сучасні уявлення про патогенез ендотоксикозу посттравматичного генезу (огляд літератури) / О. В. Бадинов, В. Д. Лук'янчук, Л. В. Савченкова // Современные проблемы токсикологии. — 2002. — №3. — С. 4 — 12.
4. Кузин М. И. Синдром длительного раздавливания / Кузин М.И. — М., 1969. — 254 с.
5. Доклинические исследования лекарственных средств : [метод. рекоменд. / под ред. член-кор. АМН Украины А.В. Стефанова]. — К., 2002. — 567 с.
6. Болгов Д. М. Лікувально-профілактична ефективність тіотріазоліну при синдромі тривалого роздавлювання : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.03.05 "Фармакологія" / Д. М. Болгов. — Інститут фармакології та токсикології АМН України. — Київ, 2003. — 20 с.
7. Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц — Пер с англ. — М. : Практика, 1999. — 459 с.
8. Горн М. Мима Водно-электролитный и кислотно-основной баланс / Мима М. Горн, Хейтц И. Урсула, Сверинген Л. Памела [пер. с англ. В.И. Легезы]. — С.-Пб.: Невский проспект, 1999. — 320 с.
9. Малышев В. Д. Интенсивная терапия острых водно-электролитных нарушений / В.Д. Малышев. — М., "Медицина", 1985. — 264 с.
10. Лук'янчук В. Д. Кисневий профіль крові тварин з ендотоксикозом травматичного походження на фоні фармакокорекції координаційною сполукою германію / В. Д. Лук'янчук, Н. В. Рисухіна, Ю. І. Налапко // Український журнал екстремальної медицини ім. Г.О. Мозаєва. — 2009. — Т. 10, № 3. — С. 123 — 130.
11. Сагидова С.А. Газовый состав крови и морфо-функциональные изменения в сердце при воздействии гипобарической гипоксии / С.А. Сагидова, М.В. Балыкин, Е.С. Морозова // Вестник новых медицинских технологий. — 2009. — Т. 16, № 2. — С. 215 — 217.

Надійшла до редакції 27.12.2011 р.